Klinisch experimentelle Untersuchungen über einen modifizierten Ovulationshemmer aus der Zweiphasenreihe

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Beate Mueller

Saarbrücken

1973

Aus der Frauenklinik der Universität
des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg

Klinisch experimentelle Untersuchungen über einen modifizierten Ovulationshemmer aus der Zweiphasenreihe

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1 9 7 2

vorgelegt von

Beate Mueller
geb. am 5. 4. 1948 in Marburg/Lahn

Dekan : Prof. Dr. med. H. Kulenkampff

Referent : Prof. Dr. med. W. Rindt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Datum der mündlichen Prüfung: 4.9.1973

MEINEM VATER

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Themastellung	7
III.	Methodik und Untersuchungsgut	8
IV.	Ergebnisse:	
	1. Klinische Wirksamkeit	11
	2. Wirkung auf die Basaltemperatur	21
	3. Wirkung auf die Vaginalzytologie	22
V.	Diskussion	25
VI.	Zusammenfassung	35
VII.	Literatur	37

I. EINLEITUNG

1. Historische Entwicklung der Ovulationshemmer

Schon im Jahre 1897 vermutete Board, daß es einen Zusammenhang zwischen fehlender Ovulation und vermehrter Gelbkörperhormonbildung während der Schwangerschaft geben müsse.

Den experimentellen Nachweis über eine zeitlich begrenzte Ovulationshemmung durch Hormone lieferte Haberlandt 1921, als er Ovarien schwangerer Tiere auf geschlechtsreife Tiere der gleichen Tierart transplantierte und bei diesen eine vorübergehende Sterilität beobachtete. Den Effekt führte er wie Board auf den hohen Gehalt der überpflanzten Ovarien an Corpus luteum Hormon zurück (14).

Das Prinzip der hormonalen Sterilisierung der Frau konnte erst 1944 nach Isolierung des Gestagens - Progesteron - durch Butenandt (4) von Bickenbach, Paulicovics und Massenbach ermittelt werden. Durch parenterale Gabe von 20 mg Progesteron täglich ließ sich die Follikelreifung und Ovulation der geschlechtsreifen Frau über eine Hemmung der Gonadotropinausschüttung unterdrücken (1, 28). Der praktischen Anwendung dieser Methode stand allerdings die kurze Wirkungsdauer des Progesterons nach oraler und parenteraler Applikation entgegen (21, 45).

Wie Pincus 1955 feststellte, können oral erst tägliche Gaben von 300 mg Progesteron die Ovulation mit Sicherheit unterdrücken (33).
Die hohen Gestagendosen wirkten sich u. a. sehr nachteilig auf die Abbaufunktionen der Leber aus.

Erst einige Jahre später, nach Entwicklung synthetischer Steroide, sog. Progestagene, wurde eine praktische Anwendung möglich. Es handelt sich dabei um verschiedene Derivate des Progesterons, Norprogesterons, Testosterons und besonders um Präparate, die sich von dem 19-Nortestosteron ableiten (16, 18). Ihre volle Wirksamkeit bei oraler Applikation beruht darauf, daß sie die Leber fast unverändert passieren. Ein anderer Vorteil besteht in ihrer hohen gestagenen Wirkung bei schon verhältnismäßig geringer Dosierung. Auch die neuerdings entwickelten, lebhaft diskutierten Kontrazeptiva, die bei östrogenbedingten Kontraindikationen verabreicht werden sollen, zeichnen sich durch alleinige Verwendung eines Gestagens niedrigster Dosierung aus (42).

Die Nachteile einer kontinuierlichen Verabreichung von Gestagenen äußern sich aber in einer hohen Rate von Durchbruchsblutungen bei einer mehr oder weniger starken Hemmung der Proliferation des Endometriums (44).

Es gelang Pincus und Rock durch Kombination dieser Gestagene mit ebenfalls oral wirksamen Östrogenen die eben angeführten unerwünschten Effekte auszuschließen (6, 35, 36, 49).

Die ersten hormonalen Kontrazeptiva dieser Art waren verhältnismäßig hoch dosierte Präparate, doch wurde mit der Synthese neuer hochwirksamer Gestagene, wie 17α Äthinylnortestosteron, die Reduzierung des Gestagenanteils bis auf wenige Milligramm pro Tablette möglich (19, 25, 34). Außerdem ließ die ovulationshemmende Wirkung des Östrogens eine niedrige Gestagendosis zu.

Da sie in dieser Form die maßgebenden Kriterien für eine sinnvolle Verhütungsmethode, nämlich Wirksamkeit und Unschädlichkeit erfüllten (10), waren sie die ersten Präparate zur oralen Konzeptionsverhütung, die Anfang 1961 auf den Markt gebracht wurden.

2. Ein- und Zweiphasentherapie

2.1 Methoden und Wirkungsmechanismus

Gegenwärtig unterscheidet man zwei Methoden zur oralen Kontrazeption:

Die oben genannte einphasische oder zyklische Östrogen-Gestagenbehandlung und die durch Goldzieher eingeführte Sequentialtherapie, die von Kaiser auch als Zweiphasenmethode angegeben wurde (11, 12).

Der Einnahmemodus der zyklischen Methode ist relativ einfach und beruht auf der oralen Applikation eines täglich gleich dosierten Östrogen-Gestagengemisches vom 5. - 24. Zyklustag. In dem 7-tägigen therapiefreien Intervall stellt sich gewöhnlich eine Entzugsblutung von ca. 4 Tagen ein.

Obwohl der eigentliche Wirkungsmechanismus dieser Hormonkombinationen bekannt ist, werden heute 5 für die Empfängnisverhütung maßgebende Faktoren diskutiert (37):

Die Wirkung auf das Hypophysenvorderlappen-Zwischenhirnsystem, direkte Beeinflussung des Ovars, Endometriumfaktor, Zervixfaktor und Tubenmotilitätsfaktor.

Da Östrogene in ausreichender Dosierung in der Lage sind, die Ausschüttung von follikelstimulierenden Hormon aus dem Hypophysenvorderlappen zu hemmen, verhindern sie sekundär auch die Follikelreifung, Ovulation und Östrogenbildung im Ovar (22). Dagegen beeinflußt der gestagene Anteil in erster Linie die Ausschüttung und Produktion des luteinisierenden Hormons, so daß in der späten Phase des anovulatorischen Zyklus im allgemeinen kein Gelbkörper vorgefunden wird (33).
Der Mechanismus der direkten Wirkung am Ovar ist unklar. Es wird eine Beeinflussung der Steroidgenese über den Fermenthaushalt diskutiert.
Was die Veränderung am Endometrium betrifft, verursachen Gestagene bereits in der ersten Zyklusphase eine Transformation des Drüsenepithels mit frühzeitiger Sekretion, während in der zweiten Phase das Drüsenwachstum zum Stillstand kommt. Das kernreiche bzw. ödematös aufgelockerte Stroma bietet keine günstigen Verhältnisse für die Nidation des Eies.
Durch charakteristische Veränderungen am Zervixschleim, im Sinne einer Verminderung der Spinnbarkeit und Viskositätserhöhung, vermögen Gestagene, das Penetrationsvermögen für Spermien herabzusetzen (5, 27, 32).
Eine Reihe von Versuchen in vitro in vivo zeigten die hemmende Wirkung des Progesterons auf die Tubenmotilität (7, 8).

All diese durch Gestagene verursachten Faktoren zur Empfängnisverhütung fallen bei der Sequentialtherapie, zumindest in der ersten Phase, weg.

Das von Goldzieher 1963 vorgeschlagene Behandlungsschema sieht die alleinige Verabreichung eines Östrogens für den 5. - 20. Zyklustag vor. In den folgenden 5 Tagen wird ein Östrogen-Gestagengemisch eingenommen. Die Hemmung der Ovulation wird somit allein durch die höher dosierten Östrogene erreicht. Die von der Norm abweichenden Schleimhautveränderungen des Uterus sind bei dieser Therapie weniger ausgeprägt und ähneln den normalen zyklischen Umwandlungen (29).

2.2 Vor- und Nachteile

Die Ursache für die Einführung der Zweiphasentherapie ist u. a. in der Fülle von nachteiligen Erscheinungen unter der Therapie mit den konventionellen Einphasenpräparaten zu suchen. Obwohl die kombinierte Form einen absoluten Konzeptionsschutz durch Unterdrückung der Ovulation bietet und die gestagenbedingte Endometrium- und Zervixbarriere eine zusätzliche Sicherheit gewährleistet (20, 23), haben sich bei klinischen Untersuchungen eine Reihe ungünstiger Nebenerscheinungen gezeigt (39).

Als Folge eines Östrogenmangels treten häufig Zwischenblutungen in Form von stärkeren Durchbruchsblutungen oder Schmierblutungen, sog. Spottings, auf.

Der konstante, hemmende Einfluß auf die Gebärmutterschleimhaut kann bei längerer Behandlung zur Atrophie des Endometriums führen.

Ebenfalls häufige Begleiterscheinungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit und prämenstruelle Beschwerden.

Dagegen hat die Sequenzmethode den entscheidenden Vorteil,

"daß sie dem endogenen Hormonmuster der Frau in einer physiologischen Form angeglichen ist"

(zit. 13).

Die normale Aufeinanderfolge von Östrogen und Gestagen wird weitgehend nachvollzogen und läßt eine bessere Verträglichkeit zu.

Die gestagenbedingten Nebenerscheinungen fallen für die ersten 16 Tage fort. Es kommt seltener zu Atrophien des Endometriums, auch die Zahl an Zwischenblutungen und Durchbruchsblutungen ist wegen der hohen Östrogenkomponente relativ gering.

Diesem Vorteil der Sequenzmethode steht allerdings in ihrer ursprünglich angewandten Form der Nachteil einer geringeren kontrazeptiven Sicherheit entgegen (38).

II. THEMASTELLUNG

Eine Weiterentwicklung der Zweiphasentherapie mußte sich daher auf eine zusätzliche Sicherung zur Ovulationshemmung beziehen, um jede Möglichkeit einer evtl. Ovulation auszuschließen (30, 46).

Die folgenden Kapitel berichten über klinisch-experimentelle Untersuchungen in der Universitäts-Frauenklinik Homburg mit einem in solcher Weise weiterentwickelten Ovulationshemmer aus der Zweiphasenreihe.

III. METHODIK UND UNTERSUCHUNGSGUT

Für unsere Untersuchungen standen uns drei Präparate zur Verfügung:

- TRI-ERVONUM von Glaxo
- ORACONAL von Lappe
- KOMBIQUENS von Novo

Die Zykluspackung jedes Präparates enthält:

16 rote Dragées mit 0,1 mg Äthinylöstradiol
und 0,1 mg Megestrolacetat
7 rosa Dragées mit 0,1 mg Äthinylöstradiol
und 1,0 mg Megestrolacetat
5 gelbe Dragées ohne Wirksubstanz

Dabei stellt das Äthinylöstradiol die östrogene, das Megestrolacetat die gestagene Wirkkomponente dar.

Die Tabletten werden täglich oral in der oben angeführten Reihenfolge eingenommen.

Unserem Interesse galt es, die klinische Wirksamkeit dieses Sequenztyps an einem relativ inhomogenen Patientenkollektiv zu prüfen.
Dazu wurden 145 Frauen während 1 004 Zyklen beobachtet. Die Patientinnen hatten sich aus verschiedenen Indikationen in der Hormonsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Homburg vorgestellt.

Tabelle I soll eine Übersicht über die wesentlichen Indikationsgebiete unter Angabe des Durchschnittsalters der Patientinnen geben.

Tabelle I : Indikationsgebiete und Durchschnittsalter der mit KOMBIQUENS behandelten Patientinnen

Indikationen	Zahl der behandelten Frauen	Durchschnittsalter
1. Hauptindikation		
Kontrazeption	59	28,8 Jahre
2. Nebenindikationen		
a) sekundäre Amenorrhoe	32	27,7 Jahre
Oligomenorrhoe	9	
fkt. Blutungsstörungen	9	
Hypomenorrhoe	6	
Hypermenorrhoe	8	
Metrorrhagie	1	
b) primäre Amenorrhoe	1	
c) Zwischenblutung	3	
Dauerschmierblutung	3	
d) Mastopathie	3	28,7 Jahre
Mittelschmerz	1	
Praemenstruelles Syndrom	7	
fkt. Dysmenorrhoe	12	
e) Mammahypoplasie	1	23,4 Jahre
Genitalhypoplasie	17	
f) Virilisierungserscheinungen	7	26,1 Jahre
Akne vulgaris	4	

Der primäre Grund für eine ovulationshemmende Therapie war in fast allen Fällen die Kontrazeption, während die unter 2. genannten Indikationen größtenteils zusätzliche Faktoren darstellten.

Nach der gynäkologischen Voruntersuchung wurden die Patientinnen über Therapie, Einnahmemodus und evtl. Nebenerscheinungen aufgeklärt und zur Führung von Basaltemperaturkurven angehalten.
Zur Vereinfachung gaben wir ihnen vorgedruckte Formulare mit genauer Anweisung über Temperaturmessung und Kurvenführung mit. Zusätzlich mußte jede aufgetretene Blutung bezüglich Dauer, Stärke und Zeitpunkt registriert werden.

Nach drei Monaten fanden sich die Patientinnen zur Kontrolluntersuchung, gewöhnlich kurz vor Abbruch der letzten Packung, wieder ein.

Wir stellten Fragen nach allgemeinen Nebenerscheinungen, wobei wir besonders berücksichtigten, in welchen und wievielen Zyklen diese aufgetreten waren. Dabei bemühten wir uns, jede Art von Suggestivfragen zu vermeiden.

Zur Beurteilung der hormonalen Situation mit Hilfe vaginalzytologischer Untersuchungen entnahmen wir ca. 75 Smears vor Beginn der Therapie und insgesamt 68 verwertbare Smears an verschiedenen Behandlungstagen. Das Material wurde mit einem Watteträger durch Abstreifen der seitlichen Vaginalwand entnommen, flach auf einem Objektträger ausgestrichen, in einem Alkohol-Äthergemisch fixiert und nach Papanicolaou gefärbt.

IV. ERGEBNISSE

1. Klinische Wirksamkeit

1.1 Therapieerfolge

Die Ergebnisse aus 1 004 beobachteten Zyklen sollen in folgenden Kapiteln wiedergegeben werden..

Für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit ist die Zahl der Therapieerfolge von entscheidender Bedeutung. Wir legten deshalb besonderen Wert auf eine genaue Darstellung.

In der nachstehenden Tabelle II ist die Anzahl an Therapieerfolgen für jede Indikation gesondert aufgeführt.

Tabelle II : Therapieerfolge unter Anwendung von KOMBIQUENS

Indikationen	Zahl der behandelten Frauen	Zahl der Therapieerfolge
Kontrazeption	59	kein Versager
sek. Amenorrhoe	32	28
Oligomenorrhoe	9	9
fkt. Blutungsstörungen	9	6
Hypomenorrhoe	6	2
Hypermenorrhoe	8	5
Metrorrhagie	1	1
primäre Amenorrhoe	1	1
Zwischenblutungen	3	2
Dauerschmierblutung	3	1
Mastopathie	3	1
Mittelschmerz	1	1
praemenstruelles Syndrom	7	5
fkt. Dysmenorrhoe	12	10
Mammahypoplasie	1	-
Genitalhypoplasie	17	?
Virilisierungserscheinungen	7	4
Akne vulgaris	4	4

43 Patientinnen wurden aus rein kontrazeptiven Gründen behandelt, während bei den anderen Frauen zusätzliche Faktoren für eine Behandlung mit KOMBIQUENS in Frage kamen.

Bei keiner Patientin konnten wir eine Schwangerschaft beobachten.

Bis auf die auffallend geringe Erfolgsquote bei Hypomenorrhoen waren Zyklusanomalien im allgemeinen recht günstig zu beeinflussen.

Sekundäre Amenorrhoen wurden bis auf zwei Fälle erfolgreich behandelt.

Zweimal wurde die Therapie vorzeitig abgesetzt, so daß eine Kontrolle nicht mehr möglich war.
5 Frauen, bei denen Amenorrhoen unter der Therapie mit anderen Ovulationshemmern aufgetreten waren, wurden auf KOMBIQUENS umgestellt. In allen Fällen zeigte sich bereits im ersten Behandlungszyklus eine Blutung.

Eine juvenile Blutungsstörung konnte ebenfalls geheilt werden.

Spontane Besserungen bei Dysmenorrhoen wurden in 10 Fällen beobachtet.

5 Patientinnen gaben allmähliches Nachlassen der praemenstruellen Beschwerden unter der Behandlung an.

Keinen Erfolg hatten wir bei einer Patientin mit Mammahypoplasie, obwohl die Behandlung 8 Monate dauerte. Vermutlich handelte es sich hier um eine konstitutionell bedingte Unterentwicklung der Mammae.

Von 17 Fällen mit Genitalhypoplasie hatten wir 5 eindeutige Mißerfolge, während wir für die restlichen 12 Patientinnen wegen der relativ kurzen Therapiedauer keine genauen Untersuchungsergebnisse aufstellen konnten.

Virilisierungserscheinungen und Akne ließen sich therapeutisch gut beeinflussen. Allerdings umfaßte die durchschnittliche Behandlungsdauer mindestens 5 Zyklen.
Zwei Patientinnen mit Hirsutismus setzten die Therapie wegen allgemeiner Unverträglichkeit so frühzeitig ab, daß wir keine weiteren Beobachtungen mehr machen konnten. Bei einer Patientin, die sich seit zwei Jahren mit einer Reihe verschiedener Präparate behandeln ließ, ging die virile Behaarung auch unter der Therapie mit KOMBIQUENS nicht zurück.

Die ebenfalls zufriedenstellenden Ergebnisse bei Oligomenorrhoe zeigen, daß sich die Einstellung eines pathologisch veränderten Zyklus recht gut erzielen läßt.

Wie aus Tabelle III ersichtlich, dauert der Zyklus unter Therapie, gemessen vom ersten Tag der letzten Regel bis zum ersten Tag der folgenden Menstruation durchschnittlich 26 - 28 Tage mit einem Maximum um den 27. Tag.

Tabelle III : Zykluslänge unter Therapie mit KOMBIQUENS

Anzahl der Zyklustage	bei 137 Zyklen (%)
23	4,4
24	4,4
25	5,9
26	12,4
27	27,7
28	25,5
29	7,3
30	6,6
31	3,6
32	2,2

1.2 Nebenwirkungen

Die Erfassung und Zusammenstellung von Nebenwirkungen unter der Therapie mit KOMBIQUENS stützte sich einzig und allein auf die Aussagen der Patientinnen.

Aus diesem Grund läßt die nachstehende Tabelle IV über eine prozentuale Verteilung der angegebenen Nebenerscheinungen keine objektive Beurteilung zu.

Tabelle IV : Häufigkeit der Nebenerscheinungen unter der Therapie mit KOMBIQUENS

Nebenwirkungen	bei 145 Patientinnen		in 1 004 Zyklen	
1. Allgemeine Nebenerscheinungen				
Gewichtszunahme	18	(12,4 %)	-	
Gewichtsabnahme	2	(1,4 %)	-	
Magen-Darm-Symptome	12	(8,3 %)	23	(2,3 %)
Kopfschmerzen	16	(11,0 %)	39	(3,9 %)
Mastodynie	4	(2,8 %)	14	(1,4 %)
Kreuzschmerzen	4	(2,8 %)	15	(1,5 %)
Unterleibsspasmen	4	(2,8 %)	8	(0,8 %)
Praemenstruelles Syndrom	5	(3,5 %)	9	(0,9 %)
Dysmenorrhoe	5	(3,5 %)	17	(1,7 %)
Müdigkeit	5	(3,5 %)	9	(0,9 %)
2. Veränderungen im Kreislaufgeschehen				
Beinsyndrom	21	(14,5 %)	61	(6,1 %)
3. Änderung der Reaktionslage				
Allergie	1	(0,7 %)	1	(0,1 %)
4. Veränderungen des Scheidenmilieus				
Kohabitationsblutung	1	(0,7 %)	2	(0,2 %)
Fluor	22	(15,2 %)	49	(4,9 %)
Trockenheit der Vagina	2	(1,4 %)	-	

Bei den allgemeinen Nebenwirkungen ist die Gewichtszunahme mit 12 % am häufigsten vertreten. Es fiel auf, daß überwiegend die weiblich östrogenbetonten Patientinnen während der ganzen Dauer der Tabletteneinnahme über Gewichtsanstieg klagten.

Magen-Darm-Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Obstipation und Spasmen traten vornehmlich in den ersten Monaten nach Therapiebeginn auf und ergaben einen Zyklusanteil von 2,3 %.

Kopfschmerzen und Mastodynien wurden, unabhängig vom Zeitpunkt der ersten Tabletteneinnahme, wiederholt in 3,9 % bzw. 1,4 % der Zyklen bemerkt.

Drei Patientinnen gaben gleichzeitiges Auftreten von Hypomenorrhoen und Kreuzschmerzen an.

Unterleibsspasmen, praemenstruelle Beschwerden und Dysmenorrhoen waren zahlenmäßig relativ stark vertreten.

Psychische Veränderungen konnten wir nur in einzelnen Fällen feststellen. Bei je einer Patientin wurden Nervosität und Depressionen beobachtet.
Bezogen auf die Zyklen ergab sich im ersten Fall nur ein minimaler Prozentsatz von 0,1 %, im zweiten Fall ein Wert von 0,3 %.

2 Patientinnen klagten über zunehmende Frigidität, während sich im allgemeinen das sexuelle Bedürfnis unter der Therapie gesteigert zeigte. Genaue prozentuale Werte haben wir nicht ermittelt.

Unter dem Begriff "Beinsyndrom" faßten wir alle unklaren Schmerzen der unteren Extremitäten, Verstärkung von Varizen, Thrombophlebitiden und Beinödembildung zusammen.
Beinsyndrome wurden verhältnismäßig häufig angegeben. Allerdings zeigten die meisten dieser Patientinnen schon vorher eine Neigung zur Krampfaderbildung.

Thrombophlebitiden konnten wir nicht beobachten. Bei einer Patientin, bei der eine Venenentzündung schon vor der Therapie bestanden hatte und wir nicht ohne Bedenken eine kontrazeptive Behandlung begannen, kam es sogar zur Besserung. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß die Patientin zur gleichen Zeit unter Therapie mit Antikoagulantien stand.

Ödeme traten bei 3,5 % der Patientinnen in insgesamt 0,8 % der Zyklen auf.

Eine allergische Hautreaktion an den Beugeseiten der oberen Extremitäten, verbunden mit Knöchelödemen an den Fingern, wurde von einer Patientin im 3. Zyklus beobachtet, hat sich aber in den folgenden Monaten trotz Fortsetzung der Therapie nicht wieder gezeigt.

Ursache für die häufigen Ausflußbeschwerden war eine gesteigerte Schleimsekretion, die sog. Mucorrhoe. Nur in wenigen Fällen diagnostizierten wir echte Bakterien- oder Pilzinfektionen.

10,5 % der Patientinnen haben die Therapie wegen Unverträglichkeit, zum Teil spontan, abgesetzt. Als Ursachen wurden Übelkeit, Gewichtszunahme und intermenstruelle Blutungen angegeben.

Tabelle V : Veränderungen im Blutungsgeschehen unter Therapie mit KOMBIQUENS

Blutungsanomalien	bei 145 Patientinnen (%)	in 1004 Zyklen (%)
Amenorrhoe	1,4	0,8
Oligomenorrhoe	0,7	0,3
Hypomenorrhoe	4,9	4,2
Hypermenorrhoe	2,8	0,6
Menorrhagie	0,7	0,3
Metrorrhagie	0,7	0,3
Postmenstruelle Nachblutung	0,7	0,1
Zwischenblutung	4,9	1,8
Spottings	2,1	0,8

Tabelle V zeigt, daß der störende Einfluß von KOMBIQUENS auf das Blutungsgeschehen erstaunlich gering ist.

Intermenstruelle Blutungen traten in Form von starken und mittelstarken Durchbruchsblutungen in 1,8 % der Zyklen, als Schmierblutungen in 0,8 % der Zyklen auf.

Den Meno- und Metrorrhagien lag ein uterus myomatosus zugrunde. Da keine Besserung zu erwarten war, wurde die Therapie bei dieser Patientin nach 5 Zyklen abgesetzt.

In einem Fall stellte sich nach einem völlig normalen Zyklusgeschehen zu Beginn der Behandlung eine 3 Wochen anhaltende Blutung ein. Organische Veränderungen kamen nicht in Betracht.

Bei zwei Patientinnen, die aufgrund einer sekundären Amenorrhoe auf KOMBIQUENS eingestellt worden waren, hatten wir keinen Erfolg.

Hypomenorrhoen imponieren mit einem Prozentsatz von 4,9. Schon bestehende Hypomenorrhoen konnten therapeutisch nur wenig beeinflußt werden und solche, die primär unter KOMBIQUENS aufgetreten waren, zeigten sich nicht nur in den ersten Monaten, sondern während der ganzen Behandlungsdauer. Daraus ergibt sich die hohe prozentuale Beteiligung an den Gesamtzyklen.

Die Gegenüberstellung der Blutungsdauer vor und unter Therapie in Tabelle VI zeigt, daß während der Behandlung eine Tendenz zur verkürzten Regel besteht.
Die durchschnittliche Menstruationsdauer von 3 Tagen hat sich allerdings dabei nicht verschoben.

Tabelle VI : Dauer der Entzugsblutung

Blutungsdauer in Tagen	beobachtet bei 68 Zyklen vor Therapie (%)	beobachtet bei 267 Zyklen unter Therapie (%)
1	2,9	4,5
2	7,3	12,4
3	28,0	28,1
4	17,6	22,5
5	23,5	27,6
6	10,4	3,0
7	8,8	1,5
8	1,5	0,4

2. Wirkung auf die Basaltemperatur

Der Basaltemperaturverlauf unter Therapie geht aus Tabelle VII hervor. Dabei stellten wir die gemessenen Temperaturen des ersten Zyklus denen der folgenden Zyklen gegenüber.

Tabelle VII : Basaltemperaturverlauf unter der modifizierten Zweiphasentherapie

Kurvenverlauf	1. Zyklus nach Therapiebeginn (%)	Folgende Zyklen (%)
biphasisch	6,2	-
monophasisch hypertherm	33,3	31,5
monophasisch hypotherm	18,8	17,5
gestagenbedingt hypertherm	6,3	11,4
uncharakteristisch	35,4	39,6

In der Mehrzahl der Fälle hatten wir einen uncharakteristischen Kurvenverlauf.

Eine monophasische Hypothermie war in ca. 18 % der Zyklen zu beobachten, während ein hyperthermer Kurvenverlauf mit ca. 32 % an den Gesamtzyklen beteiligt war.

Zu Beginn der Therapie machte sich eine gestagenbedingte Hyperthermie mit 6,3 %, in den folgenden Zyklen um fast das Doppelte, bemerkbar.

Biphasische Kurvenverläufe konnten wir mit 6,2 % nur im ersten Zyklus beobachten.

3. Wirkung auf die Vaginalzytologie

Die vaginalzytologischen Veränderungen unter der Therapie mit KOMBIQUENS gehen aus Tabelle VIII hervor. Hier soll der Hormoneffekt des Präparates an den verschiedenen Behandlungstagen demonstriert werden.

Tabelle VIII : Verhalten der Vaginalzytologie unter Anwendung von KOMBIQUENS

Behandlungstag	1 - 8	8 - 16	16 - 23	23 - 28
Östrogeneffekt:				
mangelhaft	-	-	3 (9,6 %)	1 (7,7 %)
beginnend	7 (54,0 %)	3 (27,5 %)	-	-
deutlich	6 (46,0 %)	8 (72,5 %)	28 (90,4 %)	12 (92,3 %)
Gestageneffekt:				
mangelhaft	1 (7,7 %)	6 (54,3 %)	6 (19,2 %)	3 (23,0 %)
beginnend	9 (69,3 %)	3 (27,5 %)	13 (42,0 %)	5 (38,5 %)
deutlich	3 (23,0 %)	2 (18,2 %)	12 (38,8 %)	5 (38,5 %)
	13 (100 %)	11 (100 %)	31 (100 %)	13 (100 %)

In den ersten 8 Tagen fanden wir bei deutlich beginnender Gestageneinwirkung einen verhältnismäßig guten Östrogeneffekt, was einer frühen bis mittleren Follikelphase entspricht.

Die Zellbilder des 8. - 16. Behandlungstages stimmen mit denen einer späten Follikelphase überein. Dabei beobachteten wir gut ausgereifte Oberflächenzellen als Zeichen des verstärkten Östrogeneinflusses.

Mit dem 16. Tag machte sich der Anstieg des Gestagens in einer Zunahme der zyanophilen Intermediärzellen, Zellfaltungen und Haufenbildung bemerkbar, was die praemenstruelle Phase eines physiologischen Zyklus charakterisiert. Der immer noch ausgeprägte Östrogeneffekt erreicht sogar mit dem Ende des Zyklus, d. h. in der therapiefreien Pause, seinen Maximalwert.

Carcinomverdächtige Zellen und Zellveränderungen im Sinne einer Atrophie oder Androgeneinwirkung konnten wir nicht beobachten.

Entzündungen des Vaginalepithels wurden registriert, fanden jedoch bei der Auswertung keine Berücksichtigung.

V. DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit berichtet über klinisch experimentelle Untersuchungen mit einem weiterentwickelten Präparat aus der Zweiphasenreihe.

Eine Veränderung der Sequentialtherapie im Sinne einer größeren kontrazeptiven Sicherheit wurde einmal durch die Vorverlegung des Einnahmebeginns auf den 3. Zyklustag, zum anderen durch eine Verlängerung der zyklischen Hormonzufuhr von 21 auf 23 Tage erzielt. Dabei veränderte man die zeitliche Aufeinanderfolge bzw. die Dauer der beiden Phasen. Die hormonfreie Pause ließ sich so auf 5 Tage reduzieren.
Zu Gunsten einer besseren Verträglichkeit wurde auch die hormonale Zusammensetzung modifiziert. Man verabreicht in der ersten Phase neben Östrogenen auch kleine Mengen an Gestagen. Der Zusatz dieser Minigestagendosen hat den Vorteil, eine östrogeninduzierte Mucorrhoe so weit wie möglich einzuschränken.

Trotz der Änderungen wurde das Einnahmeprinzip der Sequentialtherapie im großen und ganzen beibehalten und die Anpassung an den natürlichen Funktionsablauf des Ovars auch weiterhin gewährleistet.

Vermutlich hat die äußere Aufmachung der handelsüblichen Dragées einen Einfluß auf die Häufigkeit an Patientenfehlern (15). Um solchen Einnahmefehlern vorzubeugen, sind die Tabletten verschieden gefärbt und können mit Hilfe des Placebozusatzes pausenlos bis zum Anbruch der nächsten Packung eingenommen werden.

Nicht nur unsere Erfahrungen über KOMBIQUENS bestätigen, daß eine Modifikation in dieser Form zu einer Verbesserung des Empfängnisschutzes beitragen kann.
Wir beobachteten keine Schwangerschaft. Autoren wie Tenhaeff und Mc. Bride geben für KOMBIQUENS eine Schwangerschaftsrate von 0,18 auf 100 Frauenjahre an, eine erhebliche Differenz zu den von Goldzieher 1964 aufgestellten Werten über die herkömmlichen Sequenzpräparate. Damals berechnete man eine Versagerquote von 1,1 (12, 29, 30, 46).

Doch für die Beurteilung eines Ovulationshemmers darf nicht allein die kontrazeptive Sicherheit als Kriterium herangezogen werden. Therapieerfolge und Nebenwirkungen müssen gleichermaßen Berücksichtigung finden.

KOMBIQUENS zeichnete sich durch ein relativ breites Wirkungsspektrum aus. Zyklusanomalien wurden bis auf wenige Ausnahmen günstig beeinflußt. Bei 55 von 72 Patientinnen konnte eine völlige Normalisierung des Zyklusgeschehens erreicht werden.
Allerdings läßt sich wegen der relativ kurzen Beobachtungszeit keine endgültige Aussage über die Dauer des Therapieerfolges machen.

Bezüglich Dysmenorrhoen, Mittelschmerz und praemenstruellen Beschwerden wurden spontane Besserungen erzielt, was mit den Ergebnissen von J. Goris weitgehend übereinstimmt (13).

Über den Einfluß von KOMBIQUENS auf Mamma- und Genitalhypoplasien ließen sich keine endgültigen Ergebnisse aufstellen. Erfahrungsgemäß ist die Therapiedauer zu kurz, um einen organischen Wachstumsprozeß in Gang zu bringen.

Neben guten therapeutischen Erfolgen bei Akne vulgaris konnte nach längerer Behandlungszeit auch die Progredienz an Virilisierungserscheinungen eingeschränkt werden, was wir auf die hohe Östrogenaktivität des Präparates zurückführten.

Der Zyklus wurde unter der Therapie eher gestrafft als verlängert. In Übereinstimmung mit Tenhaeff und Goris berechneten wir eine durchschnittliche Zykluslänge von 27,5 Tagen (13, 46).

Die unter KOMBIQUENS aufgetretenen Nebenwirkungen unterteilten wir zweckmäßig in allgemeine Nebenwirkungen und solche, die wir auf einen bestimmten Funktionsablauf des Organismus beziehen konnten. Da wir in diesem Falle auf die Aussagen unserer Patientinnen angewiesen waren, muß eine gewisse Subjektivität in der Beurteilung Berücksichtigung finden.
So ist es auch nicht zu verwundern, daß sich die Ergebnisse über allgemeine Nebenerscheinungen bei den einzelnen Autoren erheblich unterscheiden.

Auffallend bei unseren Beobachtungen war die hohe Rate an Gewichtszunahme. Sie betrug 12 %, im Gegensatz zu den Prozentsätzen von 3,9, 3,6 und 2, die von den oben genannten Autoren angegeben wurden (13, 30, 46).

Man vermutet, daß der hohe Östrogengehalt für derartige Gewichtsschwankungen verantwortlich gemacht werden kann. Infolge einer vermehrten Aldosteronsekretion aus der NNR kommt es zur Erhöhung der Natrium- und Wasserretention und damit zum Gewichtsanstieg (9, 26).
Schon früher wurde darauf hingewiesen, daß wir die Beobachtung vorwiegend an östrogenbetonten Patientinnen machten. Frauen vom hormonal konstitutionellen Mitteltyp zeigten im allgemeinen eine bessere Verträglichkeit gegenüber KOMBIQUENS.

Es ist verständlich, daß man zu Gunsten der Verträglichkeit immer mehr zum prospektiven Einsatz der Ovulationshemmer übergeht, nämlich unter Berücksichtigung der hormonalen Ausgangslage der Frau. Hamada schlägt die Einstellung östrogenbetonter Frauen auf ein Präparat mit hohem Gehalt an Gestagen und umgekehrt vor. Auch Tenhaeff befürwortet eine derartige Therapie (17, 46).

Da festgestellt wurde, daß vorwiegend östrogenbetonte Frauen Proliferationstendenzen an den Brustdrüsen aufweisen (Haller, 1971), sollten wir Patientinnen, bei denen Mastodynien unter KOMBIQUENS aufgetreten waren, besser auf ein gestagenreicheres Präparat umstellen.

Bei 10,5 % unserer Patientinnen wurde die Medikation wegen allgemeiner Unverträglichkeit abgesetzt. Hier würde eine gezielte Indikationsstellung unter Berücksichtigung der endokrinen Ausgangslage mit Sicherheit zur Reduzierung der Nebenwirkungen und der absoluten Unverträglichkeitsreaktionen beitragen.

Die oral schlechte Verträglichkeit des Präparates äußerte sich meist in Form von Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation und Oberbauchspasmen. In der Mehrzahl wurden diese Symptome nur in den frühen Behandlungszyklen angegeben, häufig nach Einnahme der ersten Tabletten,und verschwanden meist im Verlauf der Behandlung.

Kopfschmerzen traten in 3,9 % der Gesamtzyklen auf. Das entspricht den von Goldzieher und Mitarbeitern aufgestellten Werten über die herkömmlichen Sequentialpräparate (12).

Bei drei Patientinnen waren Kreuzschmerzen parallel mit Hypomenorrhoen aufgetreten. Einen kausalen Zusammenhang konnten wir nicht erkennen.

Praemenstruelle Beschwerden, Unterleibsspasmen und Dysmenorrhoen waren mit einem relativ hohen Prozentsatz vertreten. Während die praemenstruellen Symptome in der Regel schon vor der Behandlung bestanden haben, sind die vom Menstruationsgeschehen unabhängigen Unterleibsspasmen und Dysmenorrhoen in allen Fällen unter KOMBIQUENS das erste Mal aufgetreten. Möglicherweise läßt sich dies auf die hohe Östrogenkomponente bei gleichzeitig niedriger Gestagenpotenz zurückführen (40).

16 Patientinnen mit Varicosis gaben vermehrte Venenbeschwerden an; ein relativ hoher Anteil gegenüber den von Mc. Bride und Goris gemachten Beobachtungen. (13, 30).

In keinem Fall konnten Thrombophlebitiden oder thromboembolische Komplikationen beobachtet werden.

Die von Tenhaeff unter der Therapie mit KOMBIQUENS durchgeführten Gerinnungsteste waren unauffällig und beweisen, daß das Thromboembolierisiko bei dieser Art Präparate relativ gering ist (46). Untersuchungen des Gerinnungssystems wurden schon 1963 begonnen, nachdem die ersten Verdachtsmomente auf ein Thromboembolierisiko unter ovulationshemmender Therapie aufgekommen waren. Inzwischen hat dieser Faktor immer mehr an Aktualität gewonnen. Zahlreiche Veröffentlichungen weisen auf die Häufigkeit an Thromboembolien, zum Teil mit tödlichem Ausgang, hin (41). Ein Zusammenhang mit der Einnahme von Ovulationshemmern wird als ziemlich sicher angenommen. Zur Zeit wird eine durch die Östrogen-Gestagentherapie bedingte Veränderung des Gerinnungssystems im Sinne einer Hyperkoagulabilität diskutiert (Haller, 1971).

Ein besonderer Vorteil in der Zweiphasentherapie ist die relativ seltene Störung des Blutungsgeschehens.

Eine unter KOMBIQUENS erstmalig aufgetretene Amenorrhoe konnten wir nicht feststellen.

Oligo- und Hypermenorrhoen waren ebenso selten, wie jede Form von intermenstruellen Blutungen. Die Werte von Tenhaeff liegen sogar unter den unsrigen (46).
Eine Ausnahme bildeten allerdings die Hypomenorrhoen. Erwartungsgemäß dürfte der Prozentsatz wegen des guten Östrogeneffektes nicht so hoch liegen.

In der Regel hatten wir eine Menstruationsdauer von 3 Tagen, wobei es eher zu einer Verkürzung als zu einer Verlängerung der Blutungszeit kam.

Hier stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Goris überein, während Tenhaeff eine durchschnittliche Blutungsdauer von 4 - 5 Tagen angibt.

Als relativ kontraindiziert für eine Behandlung mit KOMBIQUENS müssen wir Uterusmyome ansehen. Bei einer Patientin konnten wir ausgedehnte Zwischenblutungen beobachten, die sich bei längerer Behandlung zusehends verstärkten. Nach 5 Monaten mußte die Therapie abgesetzt werden. Vermutlich wirkt die Östrogenkomponente förderndauf das Wachstum von Myofibromen (31).

Ausflußbeschwerden im Sinne einer Mucorrhoe kamen ebenso häufig vor, wie bei den durch Goldzieher eingeführten Zweiphasenpräparaten. Anscheinend ist die Östrogenkomponente so stark, daß trotz des Gestagenzusatzes eine verstärkte Schleimsekretion ausgelöst wird.

Bakterien- und Pilzinfektionen traten dagegen selten in Erscheinung.

In einem normalen biphasischen Zyklus steigt die postovulatorische Körpertemperatur der Frau um 3/10 bis 5/10 Grad an und geht mit dem Einsetzen der Menstruation auf ihren Ausgangswert zurück (2, 24). Ausgelöst wird der Temperaturanstieg durch einen thermogenetischen Effekt des im Corpus luteum gebildeten Progesterons.

Auch den synthetischen Gestagenen wird eine zentrale Wirkung auf das im Mesencephalon gelegene Temperaturzentrum zugeschrieben.

So konnten uns die aufgezeichneten Basaltemperaturkurven in einem gewissen Umfang Rückschlüsse über die hormonale Wirksamkeit der zugeführten Gestagene geben.

Die Mehrzahl der Kurven ließ einen uncharakteristischen Verlauf erkennen, was wir nicht so sehr auf einen mangelnden thermogenetischen Effekt zurückführten, sondern eher auf ungenaue Messungen und Temperaturverschiebungen infolge Infektionskrankheiten u. ä.

Eine monophasische Hyperthermie deutet möglicherweise auf die thermogenetische Wirkung des zugesetzten Megestrolacetates hin, während der hypotherme Kurvenverlauf Ausdruck eines fehlenden thermogenetischen Effektes ist.

Spontan- oder Durchbruchsovulationen kommen als Ursache für einen biphasischen Kurvenverlauf in Frage. Wir konnten sie nur im ersten Zyklus nach Therapiebeginn feststellen, was darauf hindeutet, daß die hormonale Umstellung des Zyklusgeschehens zu Beginn der Therapie unter Umständen noch unvollständig ist.

Im Verlauf eines Zyklus erfährt das Vaginalepithel der geschlechtsreifen Frau eine ständige, endokrin bedingte Umwandlung seiner Zellen.

Demnach konnten uns vaginalzytologische Untersuchungen die präzisesten Aufschlüsse über die hormonale Situation unserer Patientinnen geben.

Wir untersuchten eine Reihe von Smears, die wir vor Behandlung mit KOMBIQUENS entnommen hatten und verglichen sie mit denen unter Therapie.

Zur Beurteilung einer mehr östrogenen bzw. gestagenen Wirkung wurden von Papanicolaou standardisierte Vergleichsindizes entwickelt, durch die die zytologische Diagnostik wesentlich erleichtert werden konnte.

So findet man als Ausdruck eines Gestageneffektes vorwiegend basophile Zellen mit Bläschenkernen, während sich das Zellbild unter Einwirkung von Östrogenen zu Gunsten einer Eosinophilie und Karyopyknose verändert (3, 43).

Anhand dieser Wirkungsbilder kamen insgesamt 143 Abstriche zur Auswertung.

Im allgemeinen waren die vaginalzytologischen Veränderungen so, wie wir sie aufgrund der exogenen Hormonzufuhr erwarteten.

Bei einem mittleren bis guten Östrogeneffekt der ersten 8 Tage machte sich auch das zugesetzte Megestrolacetat in einem beginnenden Gestageneinfluß bemerkbar.

Die gestagenbedingte Zellumwandlung der zweiten Phase zeigte sich leicht verzögert aber deutlich, obwohl sie nicht unbedingt den praemenstruellen Umwandlungen eines nicht behandelten Zyklus entsprach.

Überwiegend wurde das Bild jedoch von der hohen Östrogenkomponente bestimmt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde über klinisch experimentelle Untersuchungen im Rahmen der hormonalen Ovulationshemmung berichtet.
Dazu standen 145 Frauen während 1 004 Behandlungszyklen unter Beobachtung.

Zur Anwendung kamen 3 Präparate TRI-ERVONUM, ORACONAL und KOMBIQUENS, die eine weiterentwickelte Form der von Goldzieher eingeführten Sequentialtherapie darstellen.
Den Patientinnen wurde während der ersten Zyklushälfte täglich oral ein Gemisch von 0,1 mg Äthinylöstradiol und 0,1 mg Megestrolacetat, in der zweiten Phase 0,1 mg Äthinylöstradiol und 1,0 mg Megestrolacetat verabreicht.

Im Rahmen der fortlaufenden Kontrolluntersuchungen überprüften wir die klinische Wirksamkeit der Präparate, wobei wir auf die Erfassung der Therapieerfolge und Nebenerscheinungen besonderen Wert legten.

Das Präparat zeichnete sich neben einer absoluten kontrazeptiven Sicherheit durch gute therapeutische Wirkung bei Zyklusstörungen, fkt. Dysmenorrhoen, Akne und Virilisierungserscheinungen aus.

Die Frequenz an subjektiven Nebenwirkungen zeigte erhebliche Differenzen zu den bisherigen Untersuchungen über KOMBIQUENS. Prozentual an der Spitze

standen Gewichtszunahme, Kopfschmerzen und Beinsyndrom, während das Blutungsgeschehen unter der Therapie nur wenig gestört wurde.

Die Basaltemperatur zeigte unter der Behandlung einen vorwiegend uncharakteristischen oder hypothermen Kurvenverlauf, während sich gute gestagene Wirksamkeit in einer monophasischen Hyperthermie äußerte. Biphasische Kurven, als Zeichen einer Durchbruchsovulation, waren nur im ersten Behandlungsmonat zu beobachten.

Zur Erfassung der hormonalen Situation wurden vaginalzytologische Untersuchungen durchgeführt, die im Verlauf des ganzen Zyklus auf einen guten Östrogeneffekt hinwiesen, während die zweite Phase einen verzögerten aber deutlichen Gestageneinfluß erkennen ließ.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann festgestellt werden, daß sich das Präparat KOMBIQUENS durch allgemein gute therapeutische Wirksamkeit und geringe Nebenwirkungsfrequenz, besonders in Bezug auf das Blutungsgeschehen, auszeichnet und eine Weiterentwicklung der Sequentialtherapie zu Gunsten einer größeren kontrazeptiven Sicherheit und besseren Verträglichkeit Berechtigung fand.

VII. LITERATUR

1. Bickenbach W., Paulicovics E.: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau. Zbl. Gynäkol. 68: 153 - 157 (1944).

2. Brehm H.: ABC der modernen Empfängnisverhütung. Stuttgart, Thieme (1968).

3. Breinl H.: Kontrolle der Ovarialfunktion mittels hormoneller Zytodiagnostik. Bücherei des Frauenarztes 4: 58 (1971).

4. Butenandt A., U. Westphal.: Zur Isolierung und Charakterisierung des Corpus-luteum-Hormons. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 67: 1440 - 1442 (1934).

5. Cohen M. R., M. Perez-Pelaez: The effect of norethindrone acetate-ethinyl estradiol, clomiphene citrate and dydrogesterone on spinnbarkeit. Fertil. Steril. 16: 141 - 150 (1965).

6. Döring G.: Empfängnisverhütung
Stuttgart, Thieme (1967).

7. Erb H.: Zur hormonalen Regulation der Tubenmotilität.
In vitro Versuche an menschlichen Tuben.
Bibl. gynaecol. (Basel)
51: 1 - 87 (1969).

8. Erb H.: Zur Wirkung niedrig dosierter Progestagene auf die Motilität der menschlichen Tube.
Geburtsh., Frauenheilkde.
29: 255 - 260 (1969).

9. Flowers C. E. jr.: New developments in ovulation control.
In Goldfarb E.: Advances in th treatement of menstrual dysfunction.
Philadelphia, Lea & Febiger (1964).

10. Glatthaar E.: Die traditionellen Kontrazeptivmethoden.
Therap. Umschau 27: 646 - 651 (1970).

11. Goldzieher J. W., J. Martinez-Manautou, N. B. Livingston, L. E. Moses, E. Rice-Wray: The use of sequential estrogen and progestin to inhibit fertility. Western. J. Surg. 71: 187 - 190 (1963).

12. Goldzieher J. W., C. Becerra, C. Gual, N. B. Livingston, M. Maqueo, L. E. Moses, C. Tietze: New oral contraceptive sequential estrogen and progestin. Amer. J. Obstet. Gynecol. 90: 404 - 411 (1964).

13. Goris J.: Erfahrung mit einem weiterentwickelten Ovulationshemmer vom Sequenztyp in der gynäkologischen Ambulanz. Med. Welt 23: 38 - 39 (1972).

14. Haberlandt L.: Über die hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. Münch. med. Wochenschrift 68: 1577 (1921).

15. Haller J.: Die medikamentöse Hemmung der Ovulation. Fortschr. Geburtsh. Gynäkol. 21: 37 - 106 (1965).

16. Haller J.: Ovulationshemmung durch Hormone. Stuttgart, Thieme (1971).

17. Hamada K., G. Heinen, W. Rindt: Einfluß der Gestagendosis auf das Blutungsverhalten unter ovulationshemmender Behandlung mit Einphasenpräparaten. Advances Obstet Gynecol. 22: 272 - 274 (1970).

18. Hohlweg W., G. Reiffenstuhl, J. Schmör: Auslösung der Ovulation durch Gonadotropine. Hemmung der Ovulation durch Gestagene. Fortschr. Geburtsh. Gynäkol. 21: 14 - 21 (1965).

19. Holzmann K.: Östrogene und Gestagene. Münch. med. Wochenschrift 6: 217 - 227 (1972).

20. Kaiser R.: Hormonale Ovulationshemmung - Methoden, Indikationen, Nebenwirkungen, Ergebnisse - Dtsch. med. Wochenschrift 88: 2325 - 2330 (1963).

21. Kaiser R.: Hormonale Behandlung von Zyklusstörungen. Stuttgart, Thieme (1967).

22. Keller P. J.: Medikamentöse Beeinflussung der Gonadotropinsekretion. Fortschr. Geburtsh. Gynäkol. 44: 62 - 71 (1971).

23. Kirchhoff H., J. Haller: Hormonale Ovulationshemmung. Therapiewoche 14: 33 - 43 (1964).

24. Knaus H.: Die fruchtbaren und unfruchtbaren Tage der Frau. München, Urban & Schwarzenberg (1964).

25. Krause J., H. Stamm: Die Beurteilung hormonaler Konstitutionsvarianten im Hinblick auf die Verordnung von oralen Kontrazeptiva. Bibl. Gynaecol. (Basel) 55: 57 - 73 (1970).

26. Layne D. S., C. J. Meyer, P. S. Vaishwanar, G. Pincus: The secretion and metabolism of cortisol and aldosterone in normal and steroid-treated women. J. clin. Endocrinol. 22: 107 - 118 (1962).

27. Maqueo M.,
J. C. Azuela,
J. J. Calderon,
J. W. Goldzieher:
Morphology of the cervix in women treated with synthetic progestins.
Amer. Obstet. Gynecol. 96: 994 - 998 (1966).

28. Massenbach W. v.:
Über die unzweckmäßige Anwendung von Corpus-luteum-Hormonen.
Dtsch. med. Wochenschrift 67: 513 - 515 (1941).

29. Mc. Bride W. G.:
Eine Serienmethode zur Ovulationshemmung unter Anwendung von Äthinylöstradiol
Arzneim. Forsch. 19: 1271 - 12
(1969).

30. Mc. Bride W. G.:
A new type of oral contraceptive.
Med. J. of Austr. 31: 212 - 21
(1970).

31. Mixson W. T.,
D. O. Hammond:
Response of fibromyomas to a progestin.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 82: 754 - 760 (1961).

32. Moghissi K. S.:
Cyclic changes of cervical mucus in normal and progestin treated women.
Fertil. Steril. 17: 663 - 675
(1966).

33. Pincus G.: The hormonal control of ovulation and early development. Postgrad. Med. (Minneapolis) 24: 654 - 660 (1958).

34. Pincus G., J. Rock, C. R. Garcia, E. Rice-Wray, M. Paniagua, I. Rodriguez: The fertility control with oral medication. Amer. J. Obstet. Gynecol. 75: 1333 - 1346 (1958).

35. Pincus G.: Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mamals. Acta endocrinol. (Kbh) 47: 18 - 35 (1965).

36. Pincus G.: The control of fertility. N. Y. & London: Acad. Pr.: 217 - 232 (1965).

37. Pschyrembel W.: Praktische Gynäkologie. Berlin, de Gruyter (1968).

38. Revaz C.: Kritische Untersuchungen der neuen Kontrazeptivmethoden. Schweiz. med. Wochenschrift 101: 127 - 130 (1971).

39. Richter R. H. H., W. E. Schreiner: Die Sterilisierung der Frau und ihre Problematik. Therap. Umschau 20: 489 - 499 (1963).

40. Rindt W.: Modifikation der Sequentialmethode in der Ovulationshemmung. 143. Tagg. Mittelrh. Ges. Geb. Gyn. Saarbrücken (1972).

41. Ring J., J. Kahler, P. Konopka, H. Fischer: Tödliche Thrombosekomplikation nach Einnahme von Ovulationshemmern. Geburtsh. Frauenheilkde. 31: 1090 - 1093 (1971).

42. Schmitt R., O. Fettig, H. Hepp: Die kontinuierliche Verabreichung niedriger Gestagen-Dosen (mini pill). Geburtsh. Frauenheilkde. 32: 214 - 220 (1972).

43. Smolka H. H. J. Soost: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik Stuttgart, Thieme (1971).

44. Schneider W.: Über das Auftreten rhythmischer Blutungen, biphasischer Zyklen und Ovulationen während der kontinuierlichen Verabreichung kleiner Gestagendosen bei anovulatorischen Frauen. Geburtsh. Frauenheilkde. 31: 267 - 278 (1971).

45. Tausk M.: Was kann der Kliniker von der modernen Steroidforschung erwarten? Hormon 12: 1 - 10 (1959).

46. Tenhaeff D.: Ein modifizierter Ovulationshemmer vom Sequenztyp. Fortschr. Med. 26: 1015 - 1018 (1971).

47. Tenhaeff D.: Gezielter Einsatz von Ovulationshemmern. Ärztl. Prax. 23: 3351 - 3356 (1971).

48. Tenhaeff D.: Hormonanalytische Untersuchunge unter Behandlung mit neuartigen Kontrazeptiva. Geburtsh. Frauenheilkde. 31: 760 - 767 (1971).

49. Ufer J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde. Berlin, de Gruyter (1972).

Herrn Prof. Dr. med. H. Limburg danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Aufrichtigen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. W. Rindt aussprechen für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 5. 4. 1948 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. med. Otto Mueller und seiner Ehefrau Rosemarie, geb. Schüler, in Marburg/Lahn geboren.

Nach 4 Volksschuljahren besuchte ich das Staatl. Neusprachliche Gymnasium in Zweibrücken, wo ich am 23. Juni 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1967 an der Universität des Saarlandes. Im Oktober 1968 bestand ich die naturwissenschaftliche, im April 1970 die ärztliche Vorprüfung in Homburg/Saar.

Den klinischen Teil meines Studiums begann ich im Sommer 1970 in Kiel, setzte das Studium 1971 an der Universität Wien fort und bin seit Oktober 1971 wieder in der Universität des Saarlandes immatrikuliert.

Nach dem Wintersemester 1972 beabsichtige ich, das Staatsexamen an der Universität des Saarlandes abzulegen.